

S2 1 PN=DE 10016771
T S2/7
2/7/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012916736 **Image available**
WPI Acc No: 2000-088572/200008

Nutritional supplements containing flavonoid and catechin derivatives
Patent Assignee: HOENSCH H (HOEN-I)
Inventor: HOENSCH H
Number of Countries: 001 Number of Patents: 003
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 29908634	U1	19991216	DE 99U2008634	U	19990515	200008 B
DE 10016771	A1	20001130	DE 1016771	A	20000404	200064
DE 10016771	C2	20021024	DE 1016771	A	20000404	200272

Priority Applications (No Type Date): DE 1015980 A 19990409

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 29908634	U1	15		A23L-001/29	
DE 10016771	A1			A61K-031/353	
DE 10016771	C2			A61K-031/353	

Abstract (Basic): DE 29908634 U1

NOVELTY - Nutritional supplements containing a flavonoid (I) and a catechin derivative are useful for the treatment and prevention of colon carcinoma.

DETAILED DESCRIPTION - A perorally administered nutritional supplement comprises:

- (1) a flavonoid of formula (I);
- (2) a catechin or a catechin derivative; and
- (3) other additives that make up part of a galenic formulation:

X=phenyl optionally substituted by one or more OH, OR, NH2 or NHR groups;

R=1-5C alkyl;

Y=H or OH; and

Z'=H, OH, OR, NH2 or NHR.

ACTIVITY - Cytostatic.

When administered to patients with stage III rectal carcinoma (where the cancer has metastasized to the neighboring lymph nodes), the flavonoid/catechin composition described in the invention, when co-administered with conventional chemotherapeutic agents, reduces recidivation by 20-30 % in the five year period after the first surgical operation. The occurrence of metastasis is also reduced by up to 50 % compared to conventional therapies.

MECHANISM OF ACTION - Telomerase inhibitor; glutathione agonist; antioxidant; antimetastatic.

USE - As a nutritional supplement for the treatment and prevention of colon carcinoma. Can be administered to those with a genetic predisposition to the disease, and used to reduce the chances of recidivation in patients who already suffer from it and to inhibit formation of metastases.

ADVANTAGE - The flavonoid and the catechin promote the activity of complementary sets of enzymes (flavonoids stimulate enzymes that break down foreign substances, while catechins influence enzymes associated

with growth and metabolism). Both types of compound occur in natural foods and are therefore non-toxic.

pp; 15 DwgNo 0/0

Derwent Class: B02; D13; E13

International Patent Class (Main): A23L-001/29; A61K-031/353

International Patent Class (Additional): A61K-031/21; A61P-001/00;

A61P-003/02

?

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 16 771 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/353
A 61 P 3/02
A 61 K 31/21
A 61 P 1/00

②1 Aktenzeichen: 100 16 771.3
②2 Anmeldetag: 4. 4. 2000
④3 Offenlegungstag: 30. 11. 2000

DE 100 16 771 A 1

⑥6 Innere Priorität:
199 15 980. 7 09. 04. 1999

⑦1 Anmelder:
Hoensch, Harald, Prof.Dr.med., 64521 Groß-Gerau,
DE

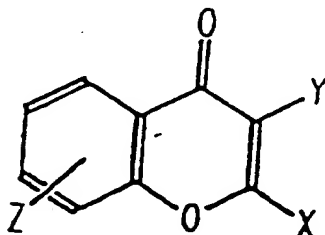
⑦4 Vertreter:
Keil & Schaafhausen Patentanwälte, 60322
Frankfurt

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Mittel zur Verhütung von Darmerkrankungen

⑤7 Es wird ein Mittel zur Verhütung von Darmerkrankungen beschrieben, das als Wirkstoff
a) ein Flavon oder ein Flavonol der Formel



in der X eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe ist, die ein oder mehrere OH, OR, NH₂, NHR trägt, wobei R eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe ist, und in der Y = H oder OH ist und Z H, eine oder zwei OH, OR, NH₂, NHR bedeutet und R für eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe steht,
b) ein Catechin oder Catechinderivat
sowie ggf. weitere Zusatzstoffe in einer zur peroralen Anwendung geeigneten galenischen Zubereitung enthält und zur Therapie und Prophylaxe von Darmerkrankungen, insbesondere Colonkarzinomen, gut geeignet ist.

DE 100 16 771 A 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel, das zur Prophylaxe und Therapie von Darmerkrankungen eingesetzt werden kann.

Es ist bekannt, dass Darmerkrankungen in der Bevölkerung häufig anzutreffen sind. Insbesondere sind colorectale Karzinome die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern und Frauen und kommen in einer Inzidenz von 100 bis 300 Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr vor. Weitere häufige Darmerkrankungen sind Darmpolypen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Darmerkrankungen verlaufen häufig chronisch und zeigen einen langdauernden, oft fluktuierenden Verlauf, der therapeutisch schwer zu beeinflussen ist.

Bei dem colorectalen Karzinom ist selbst nach einer kurativen Operation die Rezidivgefahr hoch; es ist davon auszugehen, dass etwa 50% der operierten Karzinome innerhalb von 5 Jahren rezidivieren. Eine ähnlich hohe Rezidivgefahr besteht bei den Colon-Polypen, die ebenfalls initial abgetragen werden, dann aber häufig wieder auftreten. Eine vergleichbare Situation ergibt sich bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die häufige Schübe aufweisen und den Patienten jahrelang begleiten.

Die bisherige Strategie zur Verhinderung von Colonkarzinomen besteht aus einer sog. primären und sekundären Prävention. (Osborne et al.). Bei der primären Prävention werden Maßnahmen eingesetzt, um die Entstehung eines Colonkarzinoms bzw. eines Colon-Polypen zu verhindern. Colon-Polypen sind Vorläufer des Colon-Karzinoms. Bei der sekundären Prävention werden Maßnahmen ergriffen, um das Wiederauftreten (Rezidiv) des Tumors bzw. des Polypen zu verhindern. Als Maßnahme zur Beeinflussung des Rezidivs wird überwiegend eine spezielle Diät eingesetzt; diese sollte ballaststoffreich und fettarm sein sowie wenig rotes Fleisch enthalten. Die Wirkung der Diät ist jedoch sehr begrenzt und die Therapieerfolge durch die Diät sind als gering bis mäßiggradig einzustufen und stellen auf keinen Fall eine kausale Therapie dar. Die lebenslange Einnahme einer bestimmten Diät stößt auf Akzeptanzprobleme bei den Patienten bzw. bei den Risikogruppen.

Eine medikamentöse Beeinflussung (Verhinderung von Rezidiven) beim Colonkarzinom ist durch eine adjuvante Chemotherapie mit Cytostatika möglich. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden entzündungshemmende Präparate über viele Jahre eingenommen und es ist häufig zusätzlich eine immunsuppressive Medikation erforderlich.

Weitere Einflussmöglichkeiten, um das Schicksal der Patienten zu bessern, sind monoclonale Antikörper sowie Impfungen mit inaktivierten immunstimulierenden Tumorzellen. Als weitere unkonventionelle Maßnahme sind Therapiemöglichkeiten mit Mistelextrakten und ähnlichen pflanzlichen Stimulanzen im Gebrauch.

Die Nebenwirkungen der bisherigen Therapieformen sind erheblich: Die oben beschriebene Diät enthält viele Ballaststoffe, welche Blähungen, Magenüberdehnung und Völlegefühl verursachen. Es müssen relativ große Mengen an Ballast (30 bis 40 g) täglich eingenommen werden. Neueste Veröffentlichungen haben außerdem gezeigt, dass Ballast allein keinen Colonkrebs verhindern kann. (Fuchs et al.)

Cytostatische Maßnahmen und eine immunsuppressive Therapie bedingen erhebliche Knochenmarksdepressionen mit Schwächung der Immunabwehr, weiterhin treten unter diesen eingreifenden Therapieformen Magen/Darmgeschwüre auf und die Patienten leiden häufig an Durchfällen und Erbrechen.

Antikörper, welche als cytotoxische Immuntherapie im Einsatz sind, wirken allergisierend. Die Mistelpräparate haben bisher keine gesicherten Wirkungen und verursachen deutliche lokale Hautentzündungen an der Einstichstelle sowie allergische Allgemeinerscheinungen.

Alle genannten Therapieformen müssen langdauernd angewendet werden (zum Teil über Jahre bis Jahrzehnte) und das Risiko der kumulativen Medikation ist erheblich mit im Laufe der Jahre zunehmenden Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei all den genannten Maßnahmen ist eine ständige ärztliche Kontrolle notwendig und regelmäßige, zum Teil unangenehme Kontrolluntersuchungen (endoskopische Diagnostik) sind erforderlich.

Es gibt bestimmte Risikogruppen, die erheblich gefährdet sind durch das Auftreten von Colon- und Rektumkarzinomen. Diese sog. Krebsfamilien haben eine erbliche Komponente und stellen etwa 10% der Patienten mit Dickdarmkrebs-erkrankungen dar. Neben dieser genetisch bedingten Krebshäufigkeit tritt nach Operationen am Colon und Rektum die Gefahr des Rezidivs in den Vordergrund. Das Entfernen des tumortragenden Darmsegmentes stellt leider keine ausreichende Therapieform dar und auch das Herausschneiden von Darmpolypen (endoskopische Polypektomie) kann ein Wiederauftreten dieser Tumore im Laufe der Jahre nicht verhindern. Bei diesen Risikogruppen wird ebenfalls eine strikte Diät (reich an Obst und Gemüse, fettarm und eiweißarm) empfohlen. Eine neue Möglichkeit die Risikopatienten zu behandeln besteht in der Verabreichung von nichtsteroidalen Antiphlogistika wie sie bei Rheumatikern verwendet werden. Aber auch diese Substanzen haben ausgeprägte Nebenwirkungen und es treten Magen/Darmgeschwüre, Durchfälle (zum Teil blutige) und Darmperforationen auf.

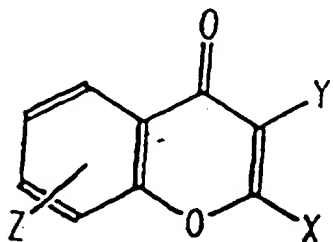
Es ist auch schon versucht worden, durch überwiegend vegetarische Nahrung colonrektalen Karzinomen vorzubeugen. Die bisher beobachteten diätetischen Wirkungen werden auf folgende Komponenten zurückgeführt:

1. Ballaststoffe:
Neueste Erkenntnisse negieren jedoch die Rolle der alleinigen Ballaststoff-Behandlung wie zum Beispiel der cellulose- und pectinhaltigen Nahrungsfüllmittel.
2. Eine verminderte Gallensalzbelastung des Darms wird als Mechanismus der schützenden Wirkung der vegetarischen Diät angenommen.
3. Eine verminderte Fettmenge im Darm scheint günstig zu sein, um Colonkrebs zu verhindern.
4. Eine günstige Bakterienflora im Darm (acidophile Bakterien, Bifidus-Bakterien) soll die Rate an Colonkrebs senken.

Es wurde nun gefunden, dass ein Mittel, das ein Flavon oder ein Flavonol und ein Catechin oder Catechinderivat ent-

hält, zur Therapie und Prophylaxe von Darmerkrankungen, insbesondere von Colonkarzinomen, sehr gut geeignet ist. Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Mittel, das als Wirkstoffe

a) ein Flavon oder ein Flavon3ol der Formel



in der X eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe ist, die ein oder mehrere OH, OR, NH₂, NHR trägt, wobei R eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe ist, und in der Y = H oder OH ist und Z = H, eine oder zwei OH, OR, NH₂, NHR bedeutet und R für eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe steht,
b) ein Catechin oder Catechinderivat

sowie ggf. weitere Zusatzstoffe in einer zur peroralen Anwendung geeigneten galenischen Zubereitung enthält.

Erfindungsgemäß werden die Wirkstoffe als chemische Reinsubstanzen eingesetzt, um einwandfrei reproduzierbare Therapieerfolge dokumentieren zu können.

Unter den erfindungsgemäß einzusetzenden Flavonolen haben sich Quercetin und Quercetinderivate als besonders wirksam erwiesen. Sehr gute Ergebnisse werden auch erzielt, wenn ein Flavon, insbesondere Apigenin oder Apigeninderivate eingesetzt werden. Als Catechin oder Catechinderivat wird mit besonders gutem Erfolg eine Verbindung aus der Gruppe Epigallocatechingallat, Epicatechin-gallat, Epigallocatechin, Epicatechin, (+)Catechin oder sein Isomeres, Theaflavin, Theaflavin-monogallat A und/oder B oder Theaflavin-digallat erwiesen.

Zur Unterstützung der therapeutischen und prophylaktischen Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels bei Darmerkrankungen können den genannten Wirkstoffen noch weitere Zusatzstoffe beigegeben werden. Allicin hat sich dabei besonders bewährt.

Es ist bereits aus der internationalen Anmeldung WO 94/23715 bekannt, dass die Flavonoide selektiv toxisch für gegen Arzneimittel resistente Zellen sind. Neuere Studien haben die Regulation der P-Glycoprotein (Pgp) mit der Expression der Arzneimittel-metabolisierenden P-450 Gene verbunden und daran die Vermutung geknüpft, dass in normalen Zellen P-Glycoproteine in Verbindung mit den P-450 Enzymen bei der Entgiftung von Fremdstoffen zusammenwirken. Diese und ähnliche Beobachtungen haben die Aufmerksamkeit auf die Gruppe der Flavonoide als aussichtsreiche Mittel zur Behandlung von Karzinomkrankungen gelenkt. Erfindungsgemäß werden nun ausgewählte Substanzen aus der Gruppe der Flavonoide zusammen mit einem Catechin oder Catechinderivat zur Behandlung von Darmerkrankungen, insbesondere zur Therapie und Prophylaxe von Colonkarzinomen eingesetzt. Die Kombination eines Flavonoids mit einem Catechin wurde gewählt, weil die Substanzen komplementäre anticarcinogene Enzyme aktivieren, d. h. Flavonoide induzieren hauptsächlich fremdstoffabbauende Enzyme während Catechin Enzyme des Wachstums und des Zellstoffwechsels beeinflussen (zum Beispiel Telomerasen, Protein-Kinasen und Ornithin-Decarboxylasen). Beide Wirkstoffgruppen beinhalten Verbindungen aus der natürlichen Nahrung des Menschen und können als vollkommen ungiftig gelten. Typische Nahrungsmittel, in denen die eine oder andere Verbindung aus den vorstehend genannten Wirkstoffgruppen anzutreffen sind umfassen Äpfel, Zwiebeln, Knoblauch, Tee, Lauch, Broccoli. In diesen Nahrungsmitteln liegen die vorstehend genannten Wirkstoffe jedoch vergesellschaftet mit vielen anderen Verbindungen vor, so dass die gelegentlich behauptete zytoprotektive Wirkung derartige Nahrungsmittel keinem speziellen Wirkstoff oder einer speziellen Wirkstoffkombination zugeordnet werden konnte. Gegen die Erwartung, in diesen Substanzklassen wirksame Cytostatika zu finden, sprach auch die Beobachtung, dass bisher nur relativ giftige chemische Stoffe als zur Karzinom-Behandlung brauchbar angesehen wurden. Der Gedanke, dass in natürlichen Nahrungsmitteln enthaltene Verbindungen in Form ihrer Reinsubstanzen und speziell in Form einer Kombination eines Flavonoids mit einem Catechin oder Catechinderivat ein aussichtsreiches Mittel zur Behandlung von Darmerkrankungen sein könnte, ist bisher noch nicht geäußert worden. Um so überraschender ist, dass mit dem erfindungsgemäßen Mittel schon nach den bisherigen Untersuchungen die Erkrankungsrate und die Sterberate an Darmkrebs sowie das Wiederauftreten (Rezidiv) von Darmtumoren deutlich reduziert werden konnte. Insbesondere konnte gezeigt werden:

1. Der Aufbau der Darmzotten wird durch die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination gefördert. Es ist bekannt, dass es bei einer künstlichen Sondennahrung nicht zu einem genügenden Aufbau der Zottenhöhe und damit zu einer ausreichenden Zottenfunktion kommt (Hoensch et al.). Die bisher angewendete Sondendiät enthält zwar alle bekannten Makro- und Mikronährstoffe einschließlich der Mineralien und Vitamine, kann jedoch keine ausreichende Zottenhöhe und Zottenfunktion gewährleisten.

Bei Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kommt es dagegen zu einer Steigerung der Bildung von Glutathion und seiner Enzymkomplexe in der Darmschleimhaut. Durch die gesteigerte Glutathionbereitstellung in der Schleimhaut und durch eine erhöhte Aktivität der glutathionassoziierten Enzyme können freie Radikale und toxische Sauerstoffverbindungen abgebaut werden.

2. Durch das in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltene Catechin oder das Catechinderivat kommt es zu einer Suppression der Telomerase-Aktivität im Darm. Eine hohe Telomerase-Aktivität ist von einer erhöhten Neoplasierate im Darm begleitet. Eine Unterdrückung der Telomeraseenzym-Aktivität ist somit für die Prophylaxe und Therapie von Colonkarzinomen sehr erwünscht.

3. Es lässt sich außerdem nachweisen, dass es unter der Einwirkung des erfindungsgemäßen Nahrungsergänzungsmittels zu einer gesteigerten Aktivität des P-450-abhängigen Enzymsystems und der Monooxygenasen kommt. Diese Enzyme bauen giftige Nahrungsmittelkontaminationen, zum Beispiel die krebserzeugenden Benzpyren-Abkömmlinge ab und sorgen damit für eine Entgiftung dieser und anderer Fremdstoffe. Schließlich wurde auch eine Verbesserung der Immunfunktion, insbesondere eine Erhöhung der Aktivität der zelluläraktiven Makrophagen des Immunsystems beobachtet. Tierversuche haben gezeigt, dass es unter dem Einfluss der erfindungsgemäßen Polyphenole zu einer Reduktion der Häufigkeit von experimentell erzeugten Darmtumoren kommt (Deschner et al.).

Das erfindungsgemäße Mittel entfaltet somit im Darm eine mehrfache Wirkung: Es verhindert das Entstehen von Colonneoplasien. Die Primärprävention genetischer Darmtumoren bei Risikopatienten wird somit günstig beeinflusst. Außerdem wird eine Sekundärprävention des colorectalen Karzinoms und der Darmpolypen erreicht, insbesondere bei Patienten, die sporadische, d. h. nicht erbliche Darmneoplasien aufweisen. Schließlich konnte auch schon eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit und der Sterblichkeit durch Verhinderung von Metastasenbildungen beobachtet werden.

Für die Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels dürfte es wichtig sein, dass es die Funktion der Darmschleimhaut verbessert. Hierfür sind sowohl die Flavone und Flavonole, als auch das Catechin oder das Catechinderivat gut geeignet, weil sie als natürliche Antioxidantien anzusehen sind. Diese Funktion kann auch durch andere Zusatzstoffe verstärkt werden, zum Beispiel durch Allicin, das ebenfalls in der Lage ist, toxische Sauerstoffradikale oder andere Radikale zu binden. Hieraus erklären sich die entzündungshemmenden und krebserzeugenden Wirkungen des erfindungsgemäßen Mittels. Umfangreiche Versuche haben gezeigt, dass diese Effekte nicht durch den Verzehr natürlicher Nahrungsmittel erreicht werden können, weil diese die genannten Wirkstoffe nicht in genügender Konzentration und auch nicht in einem ausgewogenen Mengenverhältnis enthalten. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die besten Wirkungen nur dann erzielt werden, wenn sowohl das Flavon und das Flavonol als auch das Catechin oder Catechinderivat dem Organismus in etwa gleichen Mengen zugeführt werden. Das Mengenverhältnis von Flavonoid zu Catechin oder Catechinderivat kann jedoch auch im Verhältnis von 70 : 30 bis 30 : 70 schwanken, ohne dass dabei schon die prophylaktische oder therapeutische Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels verloren geht.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Mittels wurden mit einer peroral einzunehmenden Hartgelatine-Kapselzubereitung nachgewiesen. Dabei enthielt jede Kapsel 150 Pellets Quercetin oder Apigenin in Propylenglykol und Gelatine sowie 150 Pellets Epigallocatechin-3-O-gallat, die jeweils mit einer Acrylharz-Dispersion (Eudragit®) überzogen waren. Außerdem wurden in die Kapsel 10 mg Riboflavin-Pellets, ebenfalls mit einer Acrylharz-Dispersion überzogen, eingefüllt. Pro Kapsel kamen dabei 150 mg Quercetin oder Apigenin (als Aglykon) und 150 mg Epigallocatechin-3-O-gallat und 10 mg Riboflavin (Vitamin B2) zur Anwendung. Zum Vergleich wurde eine Placebo-Zubereitung eingesetzt, die in der Hartgelatine-Kapsel lediglich 10 mg Riboflavin-Pellets enthielten.

Die bisher durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass das erfindungsgemäße Mittel bei folgenden Erkrankungen mit sehr gutem Erfolg eingesetzt werden kann:

1. Bei Patienten nach Colonkarzinom-Operation und nach Rektum-Karzinom-Operation im Stadium II bis III. Diese Patienten erhalten zur Zeit keine spezifische Therapie und es wird lediglich der Spontanverlauf der Erkrankung abgewartet und im Rahmen eines etablierten Nachsorgeprogramms kontrolliert, ob ein Rezidiv (erneutes Tumorstadium im Darm) oder die Absiedelung in anderen Organen (= Metastasen) auftritt. Erst danach kann operativ erneut eingegriffen werden. Falls Metastasen auftreten, ist lediglich eine cytostatische Chemotherapie mit stark wirksamen und nebenwirkungsreichen Cytostatika möglich. Die Lokalrezidive können durch eine erneute Darmoperation mit Herausschneiden weiterer Darmsegmente und einer entsprechenden Darmverkürzung behandelt werden. Zur Zeit gibt es für diese Patienten keine medikamentöse Prophylaxe. Das erfindungsgemäße Mittel kann hier eine wichtige Therapielücke schließen.

2. Das gleiche gilt im Stadium II (der Tumor wächst tief in die Darmwand ein). Hier wird das Wiederauftreten von Darmtumoren durch das erfindungsgemäße Mittel auf bis zu 20% vermindert.

3. Auch im Stadium III (der Tumor wächst bis in die angrenzenden Lymphknoten hinein) wurden mit dem erfindungsgemäßen Mittel beachtliche Therapieerfolge erzielt. Im Stadium III wird seit einigen Jahren eine sog. adjuvante Chemotherapie zur Rezidivprophylaxe eingesetzt (Midgley und Kerr). Patienten die diese eingreifende Chemotherapie (Cytostase) ablehnen, können mit dem erfindungsgemäßen Mittel behandelt werden. Dabei wurde eine Reduktion des Auftretens des Krebs-Rezidivs auf bis zu 20 bis 30% beobachtet, wobei ein Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach der ersten Krebsoperation eingehalten wurde. Insgesamt kann man sagen, dass das Auftreten von Metastasen bis zu etwa 50% gegenüber dem bisherigen Therapien reduziert wird. Die allgemeine Sterblichkeit sinkt deshalb in dieser Risikogruppe innerhalb von 5 Jahren auf bis zu 10% ab. Relativ gesehen werden damit 50% aller Todesfälle verhindert.

4. Auch bei Patienten mit genetischer Disposition zur Dickdarmkrebsentstehung konnten mit dem erfindungsgemäßen Mittel beachtliche Erfolge beobachtet werden. Ein familiärer Dickdarmkrebs ist dann vorhanden, wenn bei Blutsverwandten 1. Grades der Colonkrebs vor dem 55. Lebensjahr auftritt. Diese Patienten erhielten eine prophylaktische Dauertherapie mit dem erfindungsgemäßen Mittel. Die gleiche Behandlung wurde bei Angehörigen von bestimmten erblichen Darmkrebsyndromen durchgeführt (familiäre adenomatöse Polyposis und hereditäre, nicht polyposis Colonkrebs-Erkrankungen).

Literaturzusammenstellung

Food, nutrition and the prevention of cancer. World Cancer Research Fund, Am. Institut for Cancer Research, Washington D. C. 1998. Other bioactive compounds. Chapter 5.8, 421-427.

Bauer, Kurt: Effekte von Eudragit- und Äthylcelluloseumhüllungen. Medizinische Klinik, Suppl. I: 12-6.94, 1999.

Deschner, E. E. Ruperto, J. F., Wong, G. I. et al. The effect of dietary quercetin and rutin an AOM-induced acute colonic epithelial abnormalities in mice fed a high fat diet. *Nutr. Cancer* 20, 199–204, 1993.

Havsteen, B. Flavonoides, A class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.* 32, 1141–1148, 1983.

Hertog, M. G. I., Feskens, E. M. J., Hallmann, P. C. H. et al. *Lancet*, 342, 1007–1011, 1993.

Fuchs, C. S. Giovannucci, E. L., Colditz, G. A. et al., Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N. Engl. J. Med.* 340, 169–176, 1999.

Hoensch, H. P., Steinhardt, H. J., Weiss, G. et al. Effects of semisynthetic diets an xenobiotic metabolizing enzyme activity and morphology of small intestinal mucosa in humans. *Gastroenterology*, 86, 1519–1530, 1984.

Naasani, I. Seimiya, H. Tsuruo, T. Telomerase inhibition, telomerase shortening and senescence of cancer cells by tea catechins, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 249, 391–396, 1998.

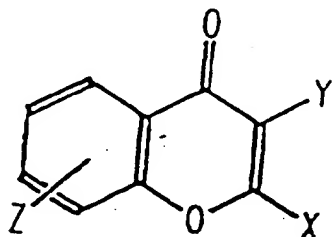
Midgley, R., Kerr, D. Colorectal cancer. *Lancet* 353, 391–399, 1999.

Osborne, M., Bouyle, P., Lipkin, M. Cancer prevention. *Lancet* 349, suppl. II, 27–30, 1997.

Patentansprüche

1. Mittel zur Verhütung von Darmerkrankungen, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Wirkstoffe

a) ein Flavon oder ein Flavonol der Formel



in der X eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe ist, die ein oder mehrere OH, OR, NH₂, NHR trägt, wobei R eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe ist, und in der Y = H oder OH ist und Z = H, eine oder zwei OH, OR, NH₂, NHR bedeutet und R für eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe steht,

b) ein Catechin oder Catechinderivat

sowie ggf. weitere Zusatzstoffe in einer zur peroralen Anwendung geeigneten galenischen Zubereitung enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es das Flavon, das Flavonol und das Catechin oder das Catechinderivat als chemische Reinsubstanzen enthält.

3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es als Flavonol Quercetin oder ein Quercetinderivat enthält.

4. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es als Flavon Apigenin oder ein Apigeninderivat enthält.

5. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es als Catechin oder Catechinderivat eine Verbindung aus der Gruppe Epigallocatechingallat, Epicatechin-gallat, Epigallocatechin, Epicatechin, (+)Catechin oder sein Isomeres, Theaflavin, Theaflavin-monogallat A und/oder B oder Theaflavin-digallat enthält.

6. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Zusatzstoff Allicin enthält.

7. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es die Wirkstoffe in einer Gelatine kapsel enthält.

8. Verwendung des Mittels der Ansprüche 1 bis 7 zur Therapie und Prophylaxe von Darmerkrankungen, insbesondere von Colonkarzinomen.

- Leerseite -